

Benzocyclobuteneを用いるQuassinoid型化合物の合成研究

著者	千尋 正利
号	145
発行年	1983
URL	http://hdl.handle.net/10097/15358

氏 名 (本籍) ち ひろ まさ とし
千 尋 正 利

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 博 第 1 4 5 号

学位授与年月日 昭和 5 9 年 3 月 2 7 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 1 項該当

研究科専門課程 東北大学大学院薬学研究科
(博士課程) 薬学専攻

学 位 論 文 題 目 Benzocyclobutene を用いる Quassinoid
型化合物の合成研究

(主 査)

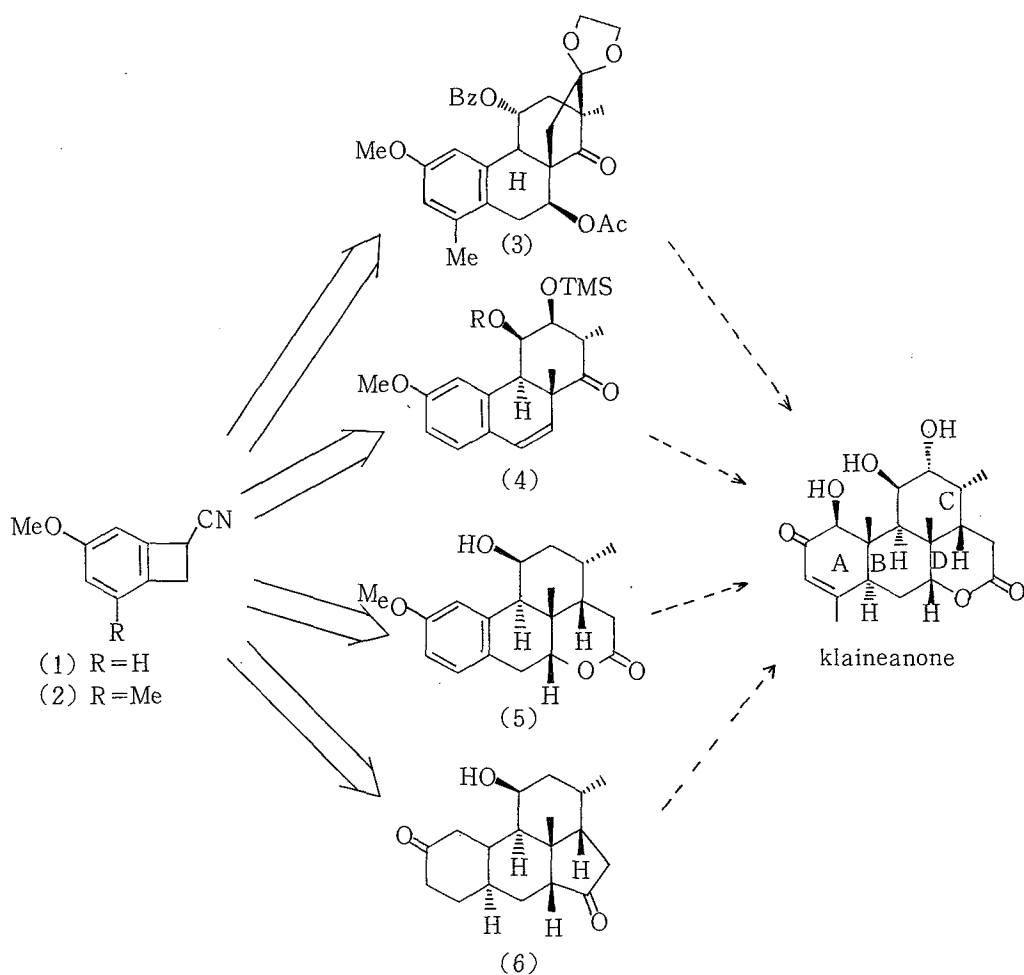
論 文 審 査 委 員 教授 福 本 圭一郎 教授 高 野 誠 一

教授 曳 野 宏

論文内容要旨

天然物の合成においては、複数の官能基を有する多環式化合物を短行程で、しかも位置かつ立体選択的に合成することが合成計画上の一つの重要なポイントとなっている。そこで著者は benzocyclobutene の熱分解反応により生成する *o*-quinodimethane の分子内 Diels-Alder 反応が、上記の諸点を満足する点において、天然物合成に際し極めて有効な手段であると考え、合成対象化合物に生理作用と化学構造の面から興味のもたれる quassinoid 型化合物の一つである klaineane を選び研究を行った。

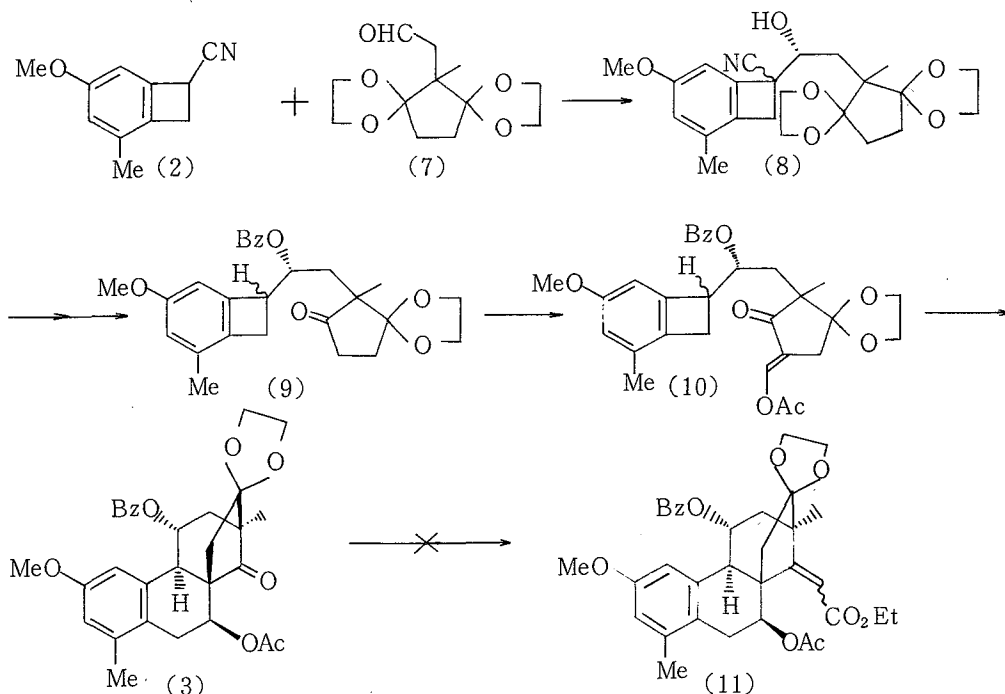
すなわち著者は、klaineane の ring system のうち A, B, C あるいは A, B, C, D (ラクトン環の前駆体) 環を benzocyclobutene の分子内 Diels-Alder 反応により構築した。更にこのようにして合成した閉環体の各環を修飾し、klaineane への接近を検討した。まず分子内 Diels-



Alder 反応を用いる klaineanone 型 A, B, C 環の立体選択的合成の検討を行い化合物 (3) を合成した。次に立体選択的 aldol 反応による C 環上の 1, 2-ジオールの形成を試み、生成する縮合体を熱反応に付して三環性化合物 (4) を合成した。更に Baeyer-Villiger 反応を用いる D 環 (ラクトン環) の構築を行い A-aromatic klaineanone (5) を合成した。最後に芳香環部の化学修飾を試み四環性化合物 (6) を合成した。この間の概略を以下に述べる。

Klaineanone 型 A, B, C 環を有する化合物の簡易合成

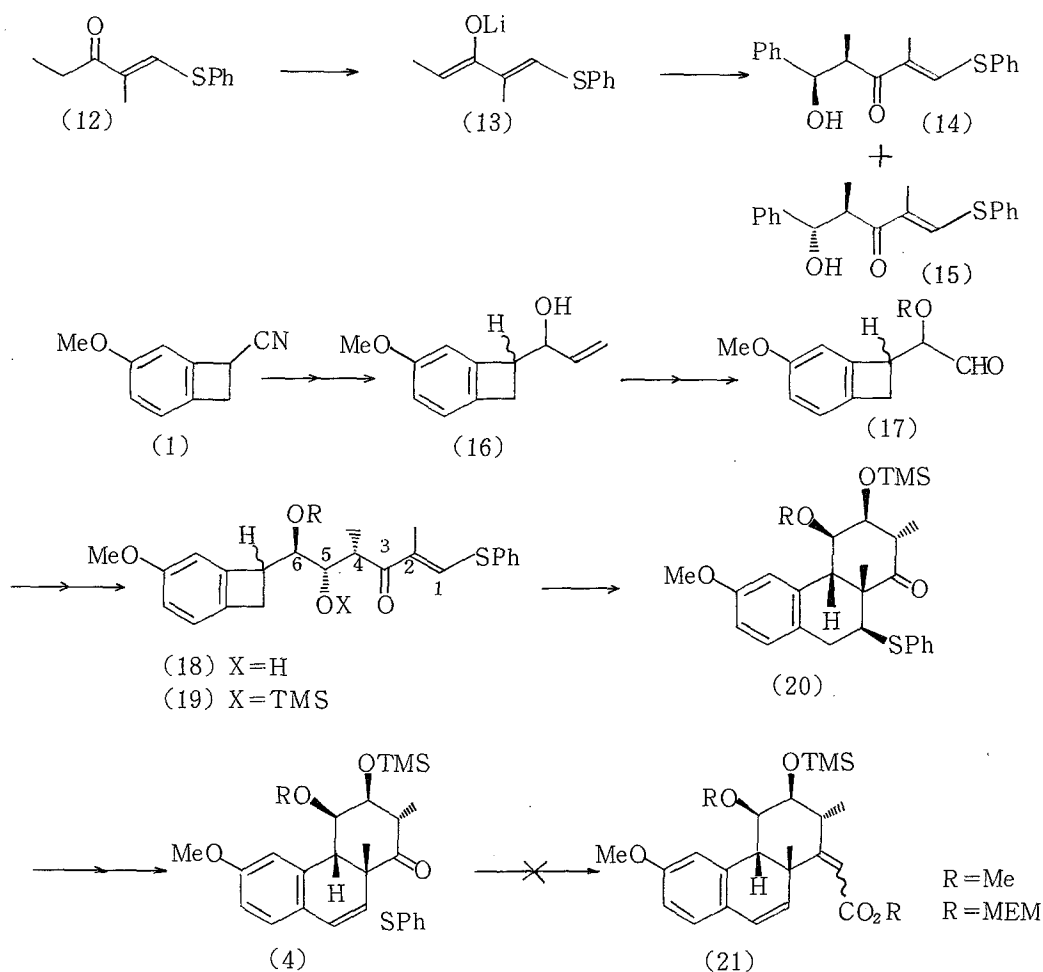
Benzocyclobutene (2)¹⁾ とアルデヒド (7)²⁾ との反応により縮合体 (8) とし、続いて金属 Na による還元的脱シアノ化反応後、水酸基の保護、更に酸処理によって選択的にモノケトン (9) とした。次いでこれをホルミル化した後、Ac₂O で処理してエノン体 (10) へと導いた。このようにして製した (10) を熱反応に付し四環性化合物 (3) を立体選択的に合成することができた³⁾。しかし本成績体に Wittig 反応等による C₂ 単位の導入を試みたが、目的とする化合物 (11) へ導くことはできなかった。



Aldol 反応を用いる Klaineanone 型三環性化合物の合成

エノン体 (12) を lithium hexamethyldisilazide でリチウムエノラート (B) とし、これと benzaldehyde との aldol 反応を行ったところ *erythro* 体 (14) : *threo* 体 (15) が 8 : 1 の比で生成し、エノラート (13) の配置が *Z* (O) であると判明した。この知見にもとづき次に、 α -アルコキシアルデヒド (17) とエノラート (13) の aldol 反応で選択的に 1, 2-ジオール体を製し、続く分

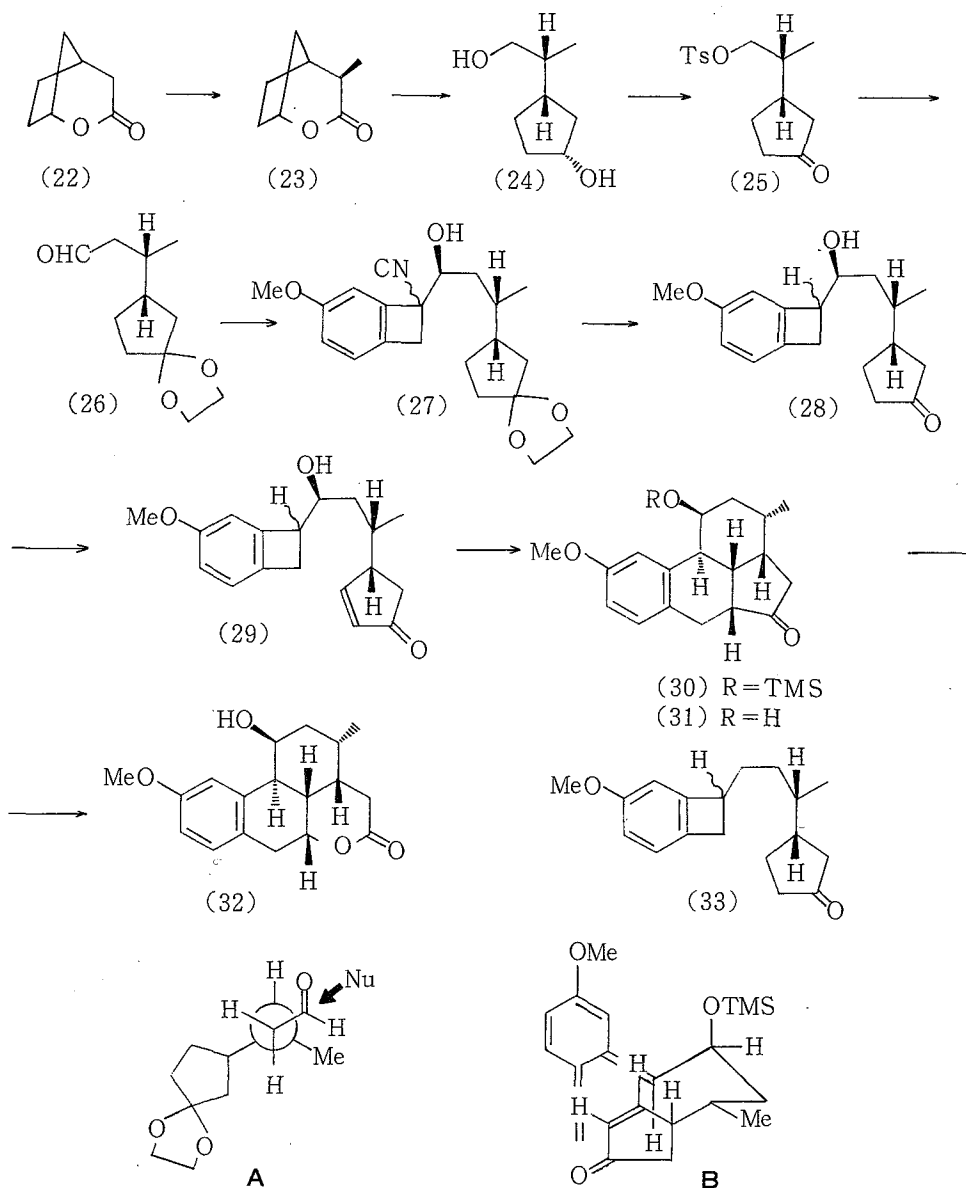
子内 Diels-Alder 反応により三環性化合物 (4) の合成を検討した。まず benzocyclobutene (1)⁴⁾ より得られるアリルアルコール (16) を ozone 酸化あるいは Lemieux 酸化にてアルデヒド (17) とし、これを前述のリチウムエノラート (13) との aldol 反応に付し、得られる縮合体 (18) を TMS 基で保護した後、Diels-Alder 反応を行って閉環体 (20) を単一成績体として得た。これを *m*-CPBA で酸化後、脱離反応に付してオレフィン (4) へと変換し、本化合物の NMR スペクトル解析により立体構造を決定した⁵⁾。なお Emmons 試薬型の Wittig 試薬あるいは ethoxy-acetylene 等のアルキル化試薬を用いて増炭反応を試みたが、いずれの場合も脱離反応が優先し、目的化合物 (21) を得ることはできなかった。しかしながら本研究によりリチウムエノラート (13) と α -アルコキシアルデヒド (17) との aldol 反応によって 4,5-syn, 5,6-anti の成績体が立体選択的に生成することを明らかにすることができた。



12-Deoxy-A-Aromatic Klaineane の合成

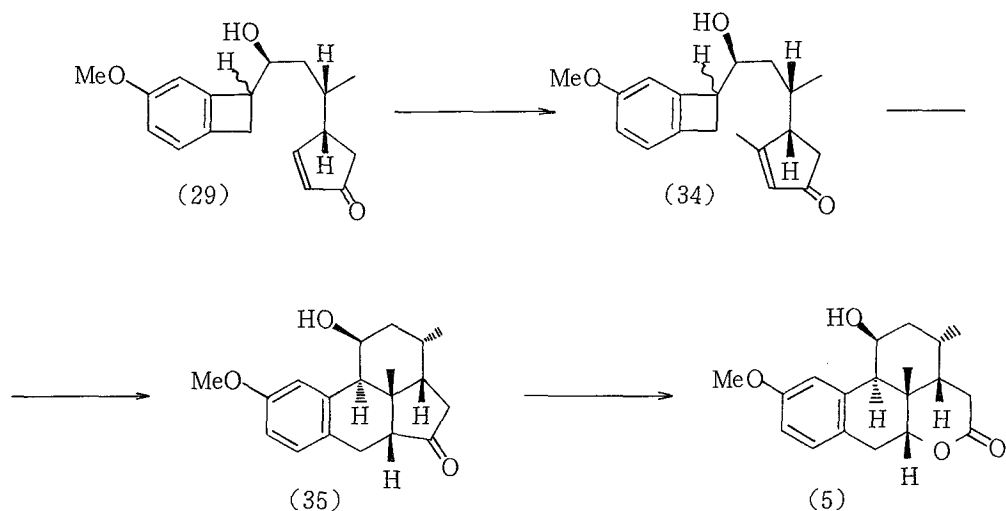
前述の実験結果より C_2 単位導入によるラクトン環の構築が困難であったため、ラクトン環に変換しうる単位をあらかじめ分子内に組み込むことが有利であると考えられる。そこで五員環ケトン Baeyer-Villiger 反応でラクトンへと変換することを検討した。

まず norcamphor から誘導されたラクトン (22)⁶⁾ のリチウムエノラートに速度論支配下にメチル化を行い、立体異性体 (23) のみを単一化合物として得た。これを $LiAlH_4$ 還元で付して、klaineane の 13 及び 14 位間と同一の相対配置をもつジオール体 (24) へと導いた。次いで



$(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ 存在下 NaBrO_2 で二級水酸基のみを選択的に酸化し⁷⁾, 続いてトシル化を行いケトン(25)を得た。これをエチレンケタールとして保護し, シアノ化後, DIBAL で還元してアルデヒド(26)へと導いた。次いで benzocyclobutene (1) との縮合を液体 NH_3 中 NaNH_2 の存在下に行うとアルコール(27)が立体選択的に得られた。本反応においてはA図に示した conformation で縮合が起こるため, 目的の相対配置をもつ化合物(27)が主生成物になると考えられる。縮合体(27)を液体 NH_3 中金属 Na で処理して脱シアノ化を行い, 更に脱保護すると目的のアルコール(28)が主生成物として, また脱水酸化も同時に起きた化合物(33)が副生成物として得られた。この副反応は, 縮合反応後 one pot で脱シアノ化反応を行うことによって完全に抑えることができた。次のエノン体(29)への変換は様々な方法を検討した結果, 三枝反応⁸⁾を利用することによって目的を達した。次に予備実験として上記エノン体(29)を *o*-dichlorobenzene 中, 加熱すると微量の立体異性体とともに目的とした四環性化合物(30)が好収率で得られた。本反応は図Bで示した *exo* 型 conformation を経て進行するものと思われる。次にシリル基を除去した後, ケトン(31)を *p*-TsOH 存在下 *m*-CPBA で Baeyer-Villiger 反応を行いラクトン(32)とした。なお Baeyer-Villiger 反応においては三級炭素が優先的に転位し, 立体化学が保持されと考えられるが, このことはラクトン(32)の X 線解析の結果より確認した。

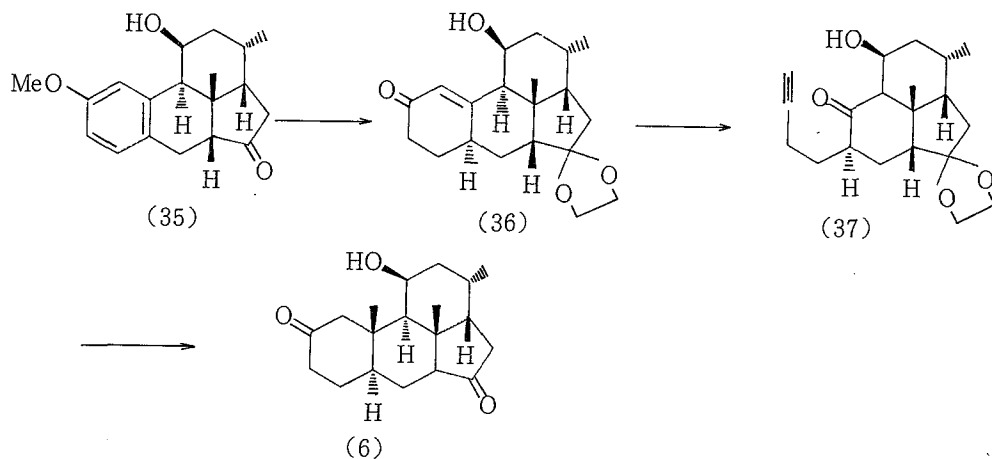
次に8位にメチル基をもつ化合物の合成を行った。上記エノン体(29)に Me_2CuLi で1,4-付加を行った後, シリル化合物として捕捉し, これを三枝反応でエノン体(34)とした。続いて熱分解後, 脱シリル化して四環性ケトン(35)へ導き, 更に前記と同じ条件下に酸化して12-deoxy-A-aromatic klaineane (5) の合成に成功した⁹⁾。



Klaineane 型四環性化合物の合成

前記のルートにより klaineane の 12 位の水酸基を除く B, C, D 環の構築に成功したので、次に A 環部の修飾を検討した。まずケトン (35) をケタール化後、金属 Na で Birch 還元を行い、成續体を精製することなく PPTS で処理し、 β , γ -不飽和ケトンとし、更にこれを無水条件下 PPTS と加温して α , β -不飽和ケトン (36) へと導いた。次に 10 位に立体障害の大きい β 側にメチル基を導入するため次のような間接法を採用することにした。すなわち (36) をエポキシ化後、Eschenmoser 開裂反応に付して化合物 (37) へと導いた。次いで MeLi でメチル化後、閉環反応を行い klaineane 型四環性化合物 (6) へと導いた¹⁰⁾。

以上のようにして著者は、klaineane に存在する 10 個の不斉中心のうち 8 個の立体化学を満足する化合物 (6) を立体選択的に合成することに成功した。



引用文献

- 1) T. Kametani, Y. Kato, T. Honda, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1975**, 2001.
- 2) T. Kametani, H. Nemoto, M. Tsubuki, G. E. Purvaneckas, M. Aizawa, M. Nishiuchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1979**, 2830.
- 3) T. Kametani, M. Chihiro, T. Honda, K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2468 (1980).
- 4) T. Kametani, M. Kajiwara, K. Fukumoto, *Tetrahedron*, **30**, 1053 (1974).
- 5) M. Ihara, M. Chihiro, K. Fukumoto, T. Kametani, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 373 (1984).

- 6) J. Meinwald, E. Frauenglass, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5235 (1960).
- 7) H. Tomioka, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 539 (1982).
- 8) Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.*, **43**, 1011 (1978).
- 9) K. Fukumoto, M. Chihiro, Y. Shiratori, M. Ihara, T. Kametani, T. Honda, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2973 (1982).
- 10) K. Fukumoto, M. Chihiro, M. Ihara, T. Kametani, T. Honda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1983**, 2569.

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は benzocyclobutene の熱分解反応により生成する *o*-quinodimethane は反応性が高く、かつ Diels-Alder 反応に際し立体選択性並びに位置選択性の面において極めて効率的な diene 単位となる点に注目し、benzocyclobutene を生理活性天然物の基本骨格の合成に応用するとともに、近年着目を浴びている aldol 反応を利用する vicinal diol 合成の立体選択性の解明に適用したものである。

先ず著者は benzocyclobutene 誘導体の分子内 Diels-Alder 反応により一挙に klaineanone の ABC 環部に相当する骨格をもつ四環性化合物合成のルートを開発し、あわせて上記反応における立体化学さらにこの立体化学を支配する因子の解明を行っている。

続いて benzocyclobutene 単位を含む α -alkoxyaldehyde を aldol 反応に付し、この成績体を加熱し分子内 Diels-Alder 反応を行わせ B 環部に vicinal diol 系をもつ klaineanone 型三環性化合物に導き、この立体構造を機器スペクトルの検討により決定することにより、aldol 反応の立体選択性を明らかにし、あわせてこの反応における conformation を解析している。

最後に著者は上記の知見にもとづき klaineanone 基本骨格の全炭素をもつ benzocyclobutene 誘導体の分子内 Diels-Alder 反応により ABC 環系を、次いで Baeyer-Villiger 反応により D 環部を構築し 12-deoxy-A-aromatic klaineanone の合成に成功している。さらに本化合物の A 環部の化学的修飾を行い klaineanone に含まれている 10 個の不斉炭素のうち 8 個を満足する化合物の立体選択的合成を完成している。

以上のように benzocyclobutene を用いる分子内 Diels-Alder 反応は、多環式化合物を短行程でしかも立体選択的に合成する上で極めて有効な手段であることを証明するとともに、aldol 反応を用いる vicinal 合成の立体選択性を解明したことは有機合成化学へ貢献するところ極めて大きく、学位論文として十分に価するものと信ずる。